

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Attorney Docket No.: 38005-0164

Applicant: Volkmar WEINER et al.

Confirmation No.: Unassigned

Appl. No.: Unassigned

Examiner: Unassigned

Filing Date: March 8, 2002

Art Unit: Unassigned

Title: BIS(TRIFLUOROMETHYL)HYDANTOINS AS INTERMEDIATES
FOR PHARMACEUTICALLY ACTIVE INGREDIENTS

1017 U.S. PTO
10/092889
03/08/02

CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY

Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed. In support of this claim, filed herewith is a certified copy of said original foreign application:

German Patent Application No. 10111876.7 filed March 10, 2001.

Respectfully submitted,

Date: March 8, 2002

By Patricia D. Granados
Patricia D. Granados

HELLER EHRMAN WHITE &
MCAULIFFE
1666 K Street, N.W., Suite 300
Washington, DC 20006
Telephone: (202) 912-2196
Facsimile: (202) 912-2020

Attorney for Applicant
Registration No. 33,683
Customer No. 26633



26633

PATENT TRADEMARK OFFICE



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 11 876.7

Anmeldetag: 10. März 2001

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Bis(trifluormethyl)hydantoine als Zwischenprodukte
für pharmazeutische Wirkstoffe

IPC: C 07 D, A 61 K

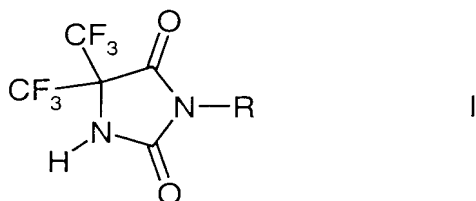
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 06. Dezember 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

perovsky

Bis(trifluormethyl)hydantoine als Zwischenprodukte für pharmazeutische Wirkstoffe

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Hydantoine der Formel I,



- in der R für den Rest einer Aminocarbonsäure oder eines Aminocarbonsäurederivats steht, der formal durch Entfernen einer NH₂-Gruppe aus einer Aminocarbonsäure oder einem Aminocarbonsäurederivat erhalten wird, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte, insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen.
- 15 In verschiedenen Patentdokumenten, zum Beispiel EP-A-903353, EP-A-905139, EP-A-918059 und WO-A-99/60015, werden pharmazeutisch aktive substituierte Hydantoine beschrieben, die Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4 sind und sich zum Beispiel zur Behandlung von
- 20 Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Asthma, Allergien, multipler Sklerose oder Atherosklerose eignen. In den genannten Dokumenten sind verschiedene Syntheseverfahren für die Hydantoine offenbart, die von unterschiedlichen Ausgangsverbindungen ausgehen und über unterschiedliche Zwischenprodukte verlaufen. Gemäß diesen Verfahren kann beispielsweise erst ein Hydantoin-
- 25 Zwischenprodukt aufgebaut werden, in dem die Ring-Stickstoffatome keine Substituenten tragen, und dann Substituenten an den Stickstoffatomen des Hydantoinringes eingeführt werden, die dann noch abgewandelt werden können. Es können aber auch bereits beim Aufbau eines Hydantoin-Zwischenprodukts

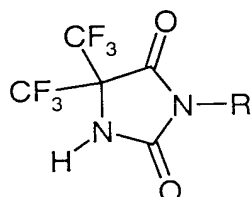
Substituenten an Stickstoffatome in Ausgangsverbindungen gebunden sein, die dann auch im Hydantoin-Zwischenprodukt enthalten sind. Bestimmte Hydantoine als Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen sind auch in der WO-A-96/33976 beschrieben.

5

Insbesondere für die Herstellung einer Gruppe von pharmazeutisch aktiven Hydantoinen (= 2,5-Dioxoimidazolidinen), die an dem Kohlenstoffatom in der 4-Position zwei Trifluormethylgruppen als Substituenten tragen und die sich durch ein besonders günstiges Eigenschaftsprofil auszeichnen, hat es sich jetzt als vorteilhaft erwiesen, die bisher nicht beschriebenen Hydantoine der Formel I als Zwischenprodukte einzusetzen.

10

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die Hydantoine der Formel I,



I

15

in der R für den Rest einer Aminocarbonsäure oder eines Aminocarbonsäurederivats steht, der formal durch Entfernen einer NH_2 -Gruppe aus einer Aminocarbonsäure oder einem Aminocarbonsäurederivat erhalten wird, und ihre Salze. Die Verbindungen der Formel I enthalten also im Rest R mindestens eine Carbonsäuregruppe COOH oder ein Derivat oder ein Salz davon.

20

Unter Aminocarbonsäurederivaten sind Verbindungen zu verstehen, die aus der betreffenden Aminocarbonsäure durch Umwandlung einer oder mehrerer Carbonsäuregruppen in andere Gruppen entstehen, die in direkter Beziehung zur Carbonsäuregruppe stehen, zum Beispiel Estergruppen, Amidgruppen, Nitrilgruppen, Aldehydgruppen oder Hydroxymethylgruppen, insbesondere Estergruppen. Beispiele für Estergruppen sind $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylester wie Methylester, Ethylester, Propylester wie

25

n-Propylester und Isopropylester, Butylester wie n-Butylester, Isobutylester, sec-Butylester und tert-Butylester, Pentylester und Hexylester, oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkylester wie Benzylester. Beispiele für Amidgruppen sind unsubstituierte Amide (CONH₂), N-(C₁-C₄)-Alkylamide und N,N-Di-(C₁-C₄)-Alkylamide wie N-Methylamide und N,N-Dimethylamide, N-Methoxy-N-methylamide und N-Benzylamide.

Die Aminocarbonsäure oder das Aminocarbonsäurederivat der Formel H₂N-R, von der sich der Rest R in der Formel I ableitet, kann eine natürliche oder eine unnatürliche Aminocarbonsäure oder ein Derivat einer natürlichen oder unnatürlichen Aminocarbonsäure sein. Neben einer oder mehreren Carbonsäuregruppen oder Derivaten von Carbonsäuregruppen wie Estergruppen, Amidgruppen, Nitrilgruppen, Aldehydgruppen oder Hydroxymethylgruppen kann der Rest R bzw. die Aminocarbonsäure oder das Aminocarbonsäurederivat, von denen der Rest R abgeleitet ist, eine oder mehrere weitere funktionelle Gruppen enthalten. Alle funktionellen Gruppen, Carbonsäuregruppen und Carbonsäurederivatgruppen können in geschützter Form vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie zum Beispiel Urethanschützgruppen, Carbonsäureschutzgruppen und Seitenkettenschützgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23, und bei Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35, beschrieben.

Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert-Butyl, OBzl, ONbzl, OMbzl, Bzl, Mob, Pic, Trt sowie Acetalgruppen und Ketalgruppen, zum Beispiel geminale Methoxygruppen oder Ethoxygruppen oder Ethylen-1,2-dioxy-Gruppen, als Schutzgruppen für Aldehydgruppen und Ketogruppen. Beispiele für funktionelle Gruppen, die im Rest R neben Carbonsäurederivatgruppen vorliegen können, sind Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, ((C₁-C₄)-Alkyl)carbonyloxy, Benzyloxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino wie Acetylamino oder Isobutyrylamino, ((C₁-C₄)-Alkoxy)carbonylamino wie tert-Butoxycarbonylamino, Benzyloxycarbonylamino, 9-Fluorenylmethyloxycarbonylamino, Mercapto, (C₁-C₄)-Alkylmercapto, Amidino, Guanidino, etc., und geschützte Formen dieser Gruppen.

Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische Gruppen enthalten, zum Beispiel Aminogruppen, Guanidinogruppen oder basische Stickstoffheterocyclen, können in Form von Salzen mit anorganischen Säuren, wie zum Beispiel Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit

5 organischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie zum Beispiel Essigsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, vorliegen. Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, zum Beispiel eine oder mehrere Carbonsäuregruppen, können zum Beispiel in Form von Metallsalzen vorliegen, zum

10 Beispiel als Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze wie Lithiumsalze, Natriumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze oder Calciumsalze, oder in Form von Ammoniumsalzen, zum Beispiel als Salze mit quartären Ammoniumionen oder in Form von Säureadditionssalzen mit Ammoniak oder organischen Aminen wie Ethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Tris-(2-hydroxyethyl)-amin, α, α, α -Tris-

15 (hydroxymethyl)-methylamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die sowohl saure Gruppen als auch basische Gruppen enthalten, können auch in Form von inneren Salzen oder Betainen (Zwitterionen) vorliegen, die ebenso von der vorliegenden Erfindung umfaßt werden. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden,

20 beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, oder auch durch

● Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die Verbindungen der Formel I in allen ihren

25 tautomeren Formen. Die Erfindung umfaßt weiterhin Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate und Addukte mit Alkoholen.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die Verbindungen der Formel I in allen

stereoisomeren Formen, zum Beispiel Enantiomere und Diastereomere, und

30 Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Wenn die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten, so

können diese unabhängig voneinander S-Konfiguration oder R-Konfiguration aufweisen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen

- 5 Gegenstand der Erfindung. Ebenso sind Diastereomere in diastereomerenreiner Form und in Form von Mischungen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Wenn in den Verbindungen der Formel I eine cis/trans-Isomerie möglich ist, beispielsweise bei Vorliegen einer Doppelbindung oder eines substituierten Cycloalkylrestes, sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Mischungen
- 10 dieser Formen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Diese Aussagen gelten entsprechend für die Aminocarbonsäuren der Formel H_2N-R oder die Aminocarbonsäurederivate, von denen sich der Rest R ableitet und die in allen stereochemischen Formen vorliegen können, beispielsweise in der D-Form, der L-Form oder in der DL-Form. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann
- 15 durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese, durch stereoselektive Synthese oder durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, erfolgen, im Fall von Enantiomeren zum Beispiel durch Chromatographie an chiralen Phasen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine
- 20 Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe einer
- Ausgangssubstanz oder eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese.

- Als Beispiele für Aminocarbonsäuren, von denen oder von deren Derivaten der Rest
- 25 R abgeleitet sein kann, seien die folgenden genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

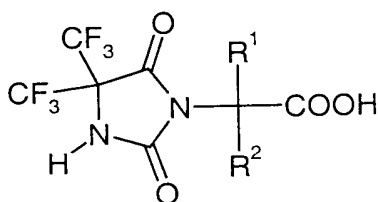
- 30 Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Bph, Can, Cit, Cys, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Dpa, Fel, Gln, Glu, Gly, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant,

- Lcn, Leu, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pen, Phe, Phg, Pse, Pya, Pza, Ros, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-Butylglycin (Tbg), Neopentylglycin (Npg), Cyclohexylglycin (Chg), Cyclohexylalanin (Cha), 2-Thienylalanin (Thia), 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure, 3-Aminobenzoessäure.

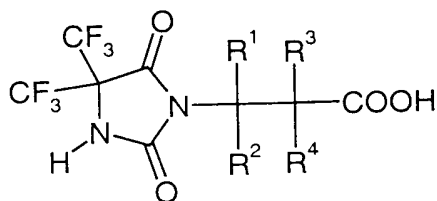
Bevorzugt leitet sich der Rest R in der Formel I von einer α -Aminocarbonsäure, einem α -Aminocarbonsäurederivat oder einem Salz davon, von einer β -

- 10 Aminocarbonsäure, einem β -Aminocarbonsäurederivat oder einem Salz davon, von einer γ -Aminocarbonsäure, einem γ -Aminocarbonsäurederivat oder einem Salz davon, oder von einer aromatischen Aminocarbonsäure oder einem Derivat oder einem Salz davon ab. Besonders bevorzugt leitet sich der Rest R in der Formel I von einer α -Aminocarbonsäure, einem α -Aminocarbonsäurederivat oder einem Salz
- 15 davon oder von einer β -Aminocarbonsäure, einem β -Aminocarbonsäurederivat oder einem Salz davon ab. Ganz besonders bevorzugt leitet sich der Rest R in der Formel I von einer α -Aminocarbonsäure, einem α -Aminocarbonsäurederivat oder einem Salz davon ab. Unter α -Aminocarbonsäuren sind Verbindungen zu verstehen, die mindestens eine Aminogruppe und mindestens eine Carbonsäuregruppe enthalten,
- 20 von denen eine Aminogruppe und eine Carbonsäuregruppe durch ein Kohlenstoffatom voneinander getrennt sind. Unter β -Aminocarbonsäuren sind Verbindungen zu verstehen, die mindestens eine Aminogruppe und mindestens eine Carbonsäuregruppe enthalten, von denen eine Aminogruppe und eine Carbonsäuregruppe durch eine Kette von zwei Kohlenstoffatomen voneinander
- 25 getrennt sind. Unter γ -Aminocarbonsäuren sind Verbindungen zu verstehen, die mindestens eine Aminogruppe und mindestens eine Carbonsäuregruppe enthalten, von denen eine Aminogruppe und eine Carbonsäuregruppe durch eine Kette von drei Kohlenstoffatomen voneinander getrennt sind. Unter aromatischen Aminocarbonsäuren sind Verbindungen zu verstehen, die mindestens eine
- 30 Aminogruppe und mindestens eine Carbonsäuregruppe enthalten, die an ein carbocyclisches oder heterocyclisches aromatisches Ringsystem gebunden sind.

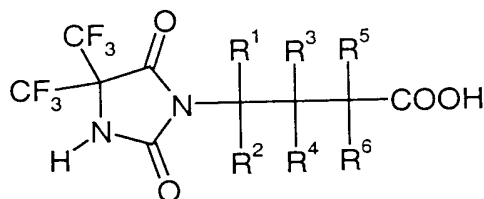
- In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt somit eine Verbindung der Formel Ia oder ein Derivat oder Salz davon oder eine Verbindung der Formel Ib oder ein Derivat oder Salz davon oder eine Verbindung der Formel Ic oder ein Derivat oder ein Salz davon oder eine Verbindung der Formel Id oder ein Derivat oder ein Salz davon vor, besonders bevorzugt eine Verbindung der Formel Ia oder ein Derivat oder ein Salz davon oder eine Verbindung der Formel Ib oder ein Derivat oder ein Salz davon, ganz besonders bevorzugt eine Verbindung der Formel Ia oder ein Derivat oder ein Salz davon.



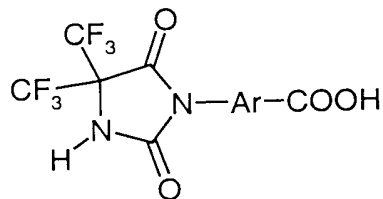
Ia



Ib



Ic



Id

- 15 In den Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic stehen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl-, (C_6-C_{12}) -Aryl, (C_6-C_{12}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl-, Heteroaryl oder Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-. Es können auch R^1 und R^2 zusammen mit dem diese Gruppen tragenden Kohlenstoffatom oder R^3 und R^4 zusammen mit dem diese Gruppen tragenden Kohlenstoffatom oder R^5 und R^6 zusammen mit dem diese Gruppen tragenden Kohlenstoffatom einen (C_3-C_7) -
- 20

Cycloalkanring bilden, oder es können zum Beispiel R^1 und R^3 zusammen mit den diese Gruppen tragenden Kohlenstoffatomen oder R^3 und R^5 zusammen mit den diese Gruppen tragenden Kohlenstoffatomen einen (C_3 - C_7)-Cycloalkanring bilden. Die für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 stehenden Gruppen können unsubstituiert sein oder

- 5 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein. Der zweiwertige Rest Ar in den Verbindungen der Formel Id steht für einen zweiwertigen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Ringsystems, zum Beispiel eines monocyclischen, bicyclischen oder tricyclischen aromatischen Ringsystems, mit 5 bis 15 Ringgliedern, zum Beispiel 5, 6, 8, 9, 10, 12, 10 13 oder 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann. Die für Ar stehenden Gruppen können unsubstituiert sein oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein.

- 15 Derivate der Verbindungen der Formeln Ia, Ib, Ic und Id sind wie oben für die Verbindungen der Formel I erläutert Verbindungen, in denen die Carbonsäuregruppen, die in den Formeln Ia, Ib, Ic und Id wiedergegeben sind, und/oder weitere in den Molekülen vorhandene Carbonsäuregruppen in andere funktionelle Gruppen überführt sind, zum Beispiel Estergruppen, Amidgruppen, 20 Nitrilgruppen, Aldehydgruppen oder Hydroxymethylgruppen, insbesondere Estergruppen.

- Alkylgruppen, Alkenylgruppen und Alkynylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, sec-Butyl (= 1-Methylpropyl), Isobutyl (= 2-Methylpropyl), tert-Butyl (= 2,2-Dimethylpropyl), n-Pentyl, 1-Methylbutyl, Isopentyl, Neopentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl oder Isohexyl, Beispiele für Alkenyl und Alkynyl sind Vinyl, Prop-2-enyl (Allyl), Prop-1-enyl, But-2-enyl, But-3-enyl, 3-Methyl-but-2-enyl, Pent-2,4-dienyl, Ethinyl, Prop-2-inyl (Propargyl), Prop-1-inyl, But-2-inyl und But-3-inyl. Beispiele für 30 Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Beispiele für Cycloalkyl-alkyl-Reste sind Cyclopropylmethyl-, 1-Cyclopropylethyl-, 2-Cyclopropylethyl-, 3-Cyclopropylpropyl-, 4-Cyclopropylbutyl-, Cyclobutylmethyl-,

2-Cyclobutylethyl-, Cyclopentylmethyl-, 1-Cyclopentylethyl-, 2-Cyclopentylethyl-,
3-Cyclopentylpropyl-, Cyclohexylmethyl-, 1-Cyclohexylethyl-, 2-Cyclohexylethyl-,
3-Cyclohexylpropyl-, Cycloheptylmethyl-, 2-Cycloheptylethyl-.

- 5 Beispiele für Arylgruppen sind Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Biphenyl-, 3-Biphenyl- und 4-Biphenyl-, insbesondere Phenyl. Heteroarylgruppen leiten sich bevorzugt von monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Ringsystemen oder bicyclischen 9-gliedrigen oder 10-gliedrigen aromatischen Ringsystemen ab, die 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten, insbesondere von monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Ringsystemen. Beispiele für Heteroaryl sind insbesondere Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, 1,3-Oxazolyl, 1,2-Oxazolyl, 1,3-Thiazolyl, 1,2-Thiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, 1,3-Benzoxazolyl, 1,3-Benzothiazolyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, etc. Ein Heteroarylrest kann über eine beliebige Position gebunden sein. Beispielsweise kann ein Thienylrest als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furylrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest. Ein Rest, der sich vom 1,3-Thiazol oder vom Imidazol ableitet, kann über die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein, ein Rest, der sich vom Chinolin ableitet, über die 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position, 8-Position. Beispiele für Aryl-alkyl-Reste sind Benzyl, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, (1-Naphthyl)methyl-, (2-Naphthyl)methyl-, 1-(1-Naphthyl)ethyl-, 1-(2-Naphthyl)ethyl-, 2-(1-Naphthyl)ethyl-, 2-(2-Naphthyl)ethyl-, (2-Biphenyl)ethyl-, (3-Biphenyl)ethyl-, (4-Biphenyl)ethyl-. Beispiele für Heteroaryl-alkyl-Reste sind (2-Pyridyl)methyl-, (3-Pyridyl)methyl-, (4-Pyridyl)methyl-, 2-(2-Pyridyl)ethyl-, 2-(3-Pyridyl)ethyl-, 2-(4-Pyridyl)ethyl-, (2-Thienyl)methyl-, (3-Thienyl)methyl-, 2-(2-Thienyl)ethyl-, 2-(3-Thienyl)ethyl-, (4-Imidazolyl)methyl-, 3-Indolylmethyl-.

30

Die vorstehenden Erläuterungen zu Arylgruppen und Heteroarylgruppen gelten entsprechend für die zweiwertige Gruppe Ar in den Verbindungen der Formel Id, die

sich von einem carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Ringsystem ableitet. Die Reste Ar können sich zum Beispiel von den vorstehend aufgeführten aromatischen Resten ableiten. Beispiele für den zweiwertigen Rest Ar sind Phenylen, Biphenylen (Biphenyldiyl), Naphthylen (Naphthalindiyl), Fluorenylen (Fluorendiyl),

- 5 Anthracendiyl, Thiophendiyl, Furandiyl, Pyrroldiyl, Pyrazoldiyl, Imidazoldiyl, Thiazoldiyl, Pyridindiyl, Pyridazindiyl, Pyrimidindiyl, Pyrazindiyl, Indoldiyl, Benzothiophendiyl, Chinolindiyl, Isochinolindiyl, Carbazoldiyl, Phenothiazindiyl. Der Rest Ar kann über beliebige Positionen des aromatischen Ringsystems gebunden sein. Beispielsweise kann ein Phenylenrest ein 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylenrest sein, ein Naphthalindiylrest kann ein 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- oder 2,7-Naphthalindiylrest sein, ein Thiophendiylrest kann ein 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Thiophendiylrest sein, ein Pyridindiylrest kann ein 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Pyridindiylrest sein.

- 15 Die für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 stehenden Gruppen Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl-alkyl-, Aryl, Aryl-alkyl-, Heteroaryl und Heteroaryl-alkyl- können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, im Falle der Gruppen Cycloalkyl-alkyl-, Aryl-alkyl- und Heteroaryl-alkyl- insbesondere im cyclischen Teil. Neben
- 20 Carbonsäuregruppen (Hydroxycarbonylgruppen COOH) und Carbonsäurederivatgruppen wie Estergruppen, zum Beispiel (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylgruppen, Amidgruppen, zum Beispiel $CONH_2$ -Gruppen, Nitrilgruppen (Cyangruppen), Aldehydgruppen ($CH(=O)$ -Gruppen) oder Hydroxymethylgruppen (CH_2OH -Gruppen) können als Substituenten in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6
- 25 beispielsweise Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Benzyloxy, Oxo, Nitro, Amino, (C_1 - C_4)-Alkylcarbonylamino, ((C_1 - C_4)-Alkoxy)carbonylamino, 9-Fluorenylmethyloxycarbonylamino, Benzyloxycarbonylamino, Mercapto, (C_1 - C_4)-Alkylmercapto, Amidino, Guanidino, etc. vorhanden sein, wobei die Substituentengruppen auch in geschützter Form vorliegen können.
- 30 Cycloalkylgruppen, Arylgruppen und Heteroarylgruppen können als Substituenten auch (C_1 - C_4)-Alkylreste, zum Beispiel Methylreste, tragen. In substituierten Resten können sich die Substituenten in beliebigen Positionen befinden, soweit die

resultierende Verbindung stabil und für den gewünschten Zweck geeignet ist. In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. In disubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. Die vorstehenden Erläuterungen gelten entsprechend für die Substituenten, die im Rest Ar vorhanden sein können. Ar kann zum Beispiel durch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe COOH, Estergruppen wie (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amidgruppen wie CONH₂, Cyan, CH(=O), CH₂OH, (C₁-C₄)-Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, ((C₁-C₄)-Alkoxy)carbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylmercapto substituiert sein sein, wobei die Substituentengruppen auch in geschützter Form vorliegen können.

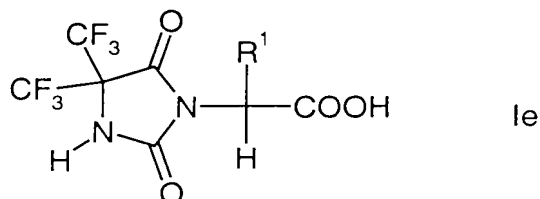
Bevorzugt steht in den Verbindungen der Formel Ia die Gruppe R² für Wasserstoff oder Methyl. Bevorzugt stehen in den Verbindungen der Formel Ib die Gruppen R² und/oder R³ und/oder R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppen R¹ und/oder R² und/oder R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl. Bevorzugt stehen in den Verbindungen der Formeln Ic die Gruppen R² und/oder R³ und/oder R⁴ und/oder R⁵ und/oder R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, oder die Gruppen R¹ und/oder R² und/oder R⁴ und/oder R⁵ und/oder R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, oder die Gruppen R¹ und/oder R² und/oder R³ und/oder R⁴ und/oder R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl. In den Verbindungen der Formel Id steht Ar bevorzugt für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Ringsystems oder eines 9-gliedrigen oder 10-gliedrigen bicyclischen aromatischen Ringsystems, das 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann.

Besonders bevorzugt steht in den Verbindungen der Formeln Ia die Gruppe R² für Wasserstoff. Besonders bevorzugt stehen in den Verbindungen der Formel Ib die Gruppen R², R³ und R⁴ für Wasserstoff oder die Gruppen R¹, R² und R⁴ für Wasserstoff. Besonders bevorzugt stehen in den Verbindungen der Formel Ic die

Gruppen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff oder die Gruppen R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff oder die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^6 für Wasserstoff. In den Verbindungen der Formel Id steht Ar besonders bevorzugt für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen

- 5 Ringsystems, das 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, zum Beispiel einen Phenylenrest oder einen Thiophendiylrest.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt eine Verbindung der Formel Ie oder ein Derivat oder Salz davon vor.



In den Verbindungen der Formel Ie hat R^1 die oben angegebenen Bedeutungen und kann wie oben angegeben substituiert sein. Unter Derivaten der Verbindungen der Formel Ie sind auch hier, wie oben erläutert, Verbindungen zu verstehen, in denen die Carbonsäuregruppe, die in der Formel Ie wiedergegeben ist, und/oder weitere in dem Molekül vorhandene Carbonsäuregruppen in andere funktionelle Gruppen überführt sind, zum Beispiel Estergruppen, Amidgruppen, Nitrilgruppen,

20 Aldehydgruppen oder Hydroxymethylgruppen, insbesondere Estergruppen.

Der Rest $-CHR^1-COOH$ in den Verbindungen der Formel Ie leitet sich formal von einer α -Aminocarbonsäure der Formel H_2N-CHR^1-COOH durch Entfernen der H_2N -Gruppe ab. In den Verbindungen der Formel Ie bzw. in den Aminocarbonsäuren der Formel H_2N-CHR^1-COOH entspricht der Rest R^1 gemäß einer üblichen Betrachtungsweise der Seitenkette der α -Aminocarbonsäure. Beispiele für solche Seitenketten und für den Rest R^1 in der Formel Ie sind Alkylreste, zum Beispiel die im Alanin, Valin oder Leucin vorhandenen Seitenketten Methyl, Isopropyl und Isobutyl,

die im β -Cyclopropylalanin vorhandene Seitenkette Cyclopropylmethyl, die im Phenylalanin vorhandene Seitenkette Benzyl, die im Phenylglycin vorhandene Seitenkette Phenyl, die im Lysin vorhandene Seitenkette 4-Aminobutyl oder die in der Asparaginsäure vorhandene Seitenkette Hydroxycarbonylmethyl. Wie oben erläutert können funktionelle Gruppen in der Seitenkette der α -Aminocarbonsäure, von der der Rest $-\text{CHR}^1-\text{COOH}$ in den Verbindungen der Formel Ie abgeleitet sein kann, in geschützter Form vorliegen.

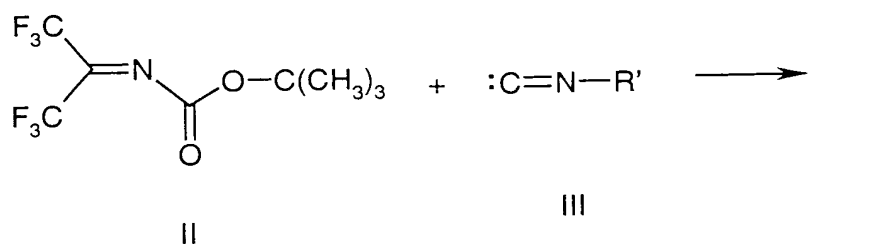
5 erläutert können funktionelle Gruppen in der Seitenkette der α -Aminocarbonsäure, von der der Rest $-\text{CHR}^1-\text{COOH}$ in den Verbindungen der Formel Ie abgeleitet sein kann, in geschützter Form vorliegen.

Bevorzugt steht R¹ in den Verbindungen der Formeln Ia, Ib, Ic und Ie für Wasserstoff,

10 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-, besonders bevorzugt für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-, ganz besonders bevorzugt für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₂)-alkyl-, insbesondere für (C₃-C₅)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₂)-alkyl-. Beispiele für speziell bevorzugte Bedeutungen von R¹, insbesondere in den Verbindungen der

15 Formel Ie, sind Isopropyl ((CH₃)₂CH-), Isobutyl ((CH₃)₂CH-CH₂-), Neopentyl ((CH₃)₃C-CH₂-), Cyclopropylmethyl- (cycloC₃H₅-CH₂-), Cyclobutylmethyl- (cycloC₄H₇-CH₂-) und Cyclopentylmethyl- (cycloC₅H₉-CH₂-), speziell Isobutyl und Cyclopropylmethyl-. In den Verbindungen der Formel Ie hat das asymmetrische Kohlenstoffatom, an das die Gruppe R¹ gebunden ist, bevorzugt S-Konfiguration.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann erfolgen, indem die Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt wird.



25

Der Rest R' in der Formel III hat die oben für den Rest R in der Formel I angegebenen Bedeutungen, wobei aber freie Carbonsäuregruppen in den Verbindungen der Formel III in veresterter Form vorliegen, zum Beispiel in Form der (C₁-C₆)-Alkylester oder Benzylester, bevorzugt in Form der tert-Butylester, und auch
 5 andere funktionelle Gruppen, beispielsweise Aldehydgruppen oder Hydroxymethylgruppen, in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen können oder vorliegen müssen, wie dies bereits oben für die Verbindungen der Formel I erläutert wurde. Als Beispiele für Vorstufen seien Nitrogruppen genannt, die in einem späteren Schritt durch Reduktion in Aminogruppen überführt werden
 10 können, oder Nitrilgruppen, die in einem späteren Schritt durch Reduktion in Aminomethylgruppen oder durch Hydrolyse in Amidgruppen oder Carbonsäuregruppen überführt werden können. Derartige Schutzgruppentechniken und Synthesestrategien zur Vermeidung unerwünschter Reaktionsabläufe oder zur Vermeidung von Nebenreaktionen sind dem Fachmann geläufig. Ein Gegenstand der
 15 vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt wird.

In den Verbindungen der Formel I, wie sie als direkte Reaktionsprodukte der
 20 Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III erhalten werden, können anschließend noch Umwandlungen von funktionellen Gruppen vorgenommen werden. Beispielsweise können Estergruppen nach Standardverfahren in
 25 Carbonsäuregruppen überführt werden, zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer Säure wie Salzsäure oder im Fall von tert-Butylestern durch Behandeln mit Trifluoressigsäure. Es kann auch selektiv eine Estergruppe eines bestimmten Typs, zum Beispiel ein tert-Butylester, in eine Carbonsäuregruppe überführt werden und eine Estergruppe eines anderen Typs, zum Beispiel ein Ethylester, unverändert
 30 erhalten bleiben. Als weiteres Beispiel sei die Freisetzung von geschützten Aldehydgruppen oder Hydroxymethylgruppen genannt. Je nach der vorgesehenen Verwendung kann es vorteilhaft sein, in den erhaltenen Verbindungen der Formel I weitere Schutzgruppen vor der Weiterverarbeitung nach Standardverfahren zu entfernen und die geschützten funktionellen Gruppen wieder freizusetzen, oder

Schutzgruppen an funktionellen Gruppen zunächst beizubehalten und erst nach der Weiterverarbeitung zu entfernen.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III wird vorteilhaft in einem

- 5 inertem Lösungsmittel wie einem Kohlenwasserstoff oder Ether, zum Beispiel Benzol oder Toluol, durchgeführt, im allgemeinen bei Temperaturen von ca. 20 °C bis ca. 80 °C. Beispielsweise wird das Reaktionsgemisch nach dem Zusammengeben der Reaktionspartner auf ca. 40 °C bis ca. 80 °C, zum Beispiel auf ca. 60 °C, erhitzt. Zur Aufarbeitung können die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt werden und
- 10 das Rohprodukt der Formel I nach Standardverfahren, zum Beispiel durch Chromatographie, gereinigt werden.

Das 2-tert-Butoxy-4,4-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazabuta-1,3-dien der Formel II ist

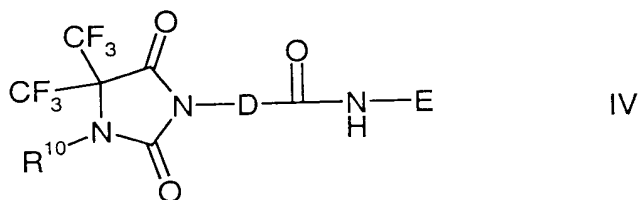
- 15 nach dem von Steglich et al., Chemische Berichte 107 (1974), 1488, beschriebenen Verfahren erhältlich. Ausgangsmaterialien sind Carbamidsäure-tert-butylester (tert-Butoxycarbonylamid) und wasserfreies Hexafluoraceton, die zum Beispiel in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan bei Raumtemperatur zunächst zu 2-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan umgesetzt werden.

- 20 Dieses Zwischenprodukt wird dann zum Beispiel in einem Lösungsmittel wie Diethylether bei Temperaturen von ca. 0 °C bis ca. 10 °C durch Behandeln mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart einer Base wie Chinolin in die Verbindung der Formel II überführt, die durch Destillation gereinigt werden kann. Einzelheiten der Herstellung sind unten beschrieben.

- 25 Die Isocyanide (Isonitrile) der Formel III können nach dem Fachmann bekannten Standardmethoden aus den entsprechenden Aminocarbonsäurederivaten der Formel H_2N-R' erhalten werden, in der R' die für die Formel III angegebene Bedeutung hat. Vorteilhaft wird das Aminocarbonsäurederivat der Formel H_2N-R' zunächst durch Umsetzung mit einem reaktiven Ameisensäureester, zum Beispiel Ameisensäure-
- 30 cyanmethylester, in das N-Formyl-Aminocarbonsäurederivat der Formel $HC(=O)-NH-R'$ überführt, in der R' die für die Formel III angegebene Bedeutung hat. Diese N-Formylverbindung wird dann beispielsweise durch Umsetzung mit Phosgen

oder einem Phosgenäquivalent wie Diphosgen oder Triphosgen in Gegenwart eines tertiären Amins wie Triethylamin in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan bei Temperaturen von ca. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis ca. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in das Isocyanid der Formel III überführt.

- 5 Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmazeutisch aktiven Verbindungen, die einen 2,5-Dioxo-4,4-bis(trifluormethyl)imidazolidinring enthalten, dessen 1-Position an ein Strukturelement gebunden ist, das aus einer Aminocarbonsäure oder einem Aminocarbonsäurederivat formal durch Entfernen einer Aminogruppe erhalten wird, und dessen 3-Position gegebenenfalls einen zusätzlichen Substituenten tragen kann.
- 10 Beispiele für derartige pharmazeutisch aktive Verbindungen sind zum Beispiel Antagonisten des Integrins VLA-4, wie sie in der EP-A-918059 oder WO-A-99/60015 beschrieben sind und durch die Formel IV dargestellt werden können,



15

- in der der zweiwertige Rest $-D-CO-$ für den Rest einer Aminocarbonsäure oder eines Aminocarbonsäurederivats steht, der formal durch Entfernen einer NH_2 -Gruppe aus einer Aminocarbonsäure und durch Entfernen der Hydroxygruppe aus der Carbonsäuregruppe erhalten wird, der Rest $-NH-E$ für den Rest einer Aminoverbindung wie beispielsweise einer Aminosäure, eines Aminosäureesters, eines Dipeptids oder eines Aminoalkohols steht, der formal durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einer Aminogruppe erhalten wird, und R^{10} zum Beispiel für einen gegebenenfalls substituierten Arylalkylrest, zum Beispiel einen substituierten Benzylrest, steht.
- 20
- 25

Zur Überführung der Verbindungen der Formel I in eine pharmazeutisch aktive Verbindung kann beispielsweise erst ein Substituent am Stickstoffatom in der 3-

Position eingeführt werden, zum Beispiel durch eine Alkylierung mit einer Halogenverbindung wie einem substituiertem Benzylchlorid oder Benzylbromid in Gegenwart einer Base, und dann, gegebenenfalls nach Schutzgruppenentfernung, eine im Rest R enthaltene funktionelle Gruppe, zum Beispiel eine

- 5 Carbonsäuregruppe oder deren Derivat wie eine Estergruppe, Amidgruppe, Nitrilgruppe, Aldehydgruppe oder Hydroxymethylgruppe, mit einem weiteren Synthesebaustein umgesetzt werden. Zur Synthese einer Verbindung der Formel IV wird bevorzugt eine Verbindung der Formel I eingesetzt, in der R eine Carbonsäuregruppe enthält, und die unter Standardbedingungen in Gegenwart eines
- 10 Kondensationsreagenzes, wie es aus der Peptidchemie für die Erzeugung von Amidbindungen bekannt ist, mit einer Verbindung der Formel H_2N-E , zum Beispiel einem Aminosäureester oder einem Aminoalkohol, umgesetzt wird. Ein Beispiel für eine solche Umsetzung zu einem pharmazeutischen Wirkstoff ist unten beschrieben.

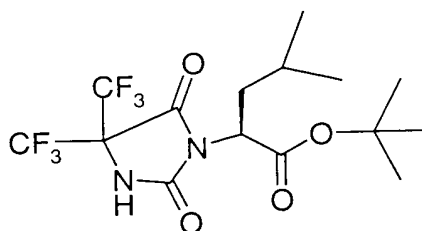
- 15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte, insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, und ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, die einen 2,5-Dioxo-4,4-bis(trifluormethyl)imidazolidinring enthalten, dessen 1-Position an einen
- 20 Synthesebaustein gebunden ist, der formal aus einer Aminocarbonsäure oder einem Aminocarbonsäurederivat durch Entfernen einer Aminogruppe erhalten wird, und dessen 3-Position gegebenenfalls einen zusätzlichen Substituenten tragen kann, das dadurch gekennzeichnet ist, daß eine im Rest R in der Formel I enthaltene oder freigesetzte funktionelle Gruppe, zum Beispiel die im Rest R enthaltene
- 25 Carbonsäuregruppe oder ein Derivat davon, mit einem weiteren Synthesebaustein umgesetzt wird und gegebenenfalls in der 3-Position ein zusätzlicher Substituent eingeführt wird.

Beispiele

30

Beispiel 1

(S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-essigsäure-tert-butylester



5

1a) 2-tert-Butoxy-4,4-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazabuta-1,3-dien

Die Verbindung wurde analog W. Steglich et al., Chem. Ber. 1974, 107, 1488-1498 hergestellt. Zur Herstellung von wasserfreiem Hexafluoraceton (HFA) wurde HFA-Trihydrat in konz. Schwefelsäure getropft, die auf 80 °C erwärmt war. Das entstehende Gas wurde nochmals mit konz. Schwefelsäure gewaschen und anschließend in den Gas-Raum des Reaktionskolbens eingeleitet. Am Gasaustritt des Kolbens befand sich ein mit Aceton/Trockeneis gefüllter Rückflußkühler.

Wie vorstehend beschrieben wurde eine Lösung von 20 g (170 mmol) Carbamidsäure-tert-butylester in 150 ml Dichlormethan mit wasserfreiem HFA umgesetzt, bis die Reaktionslösung gesättigt war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene rohe 2-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan (Ausbeute: 48.3 g, 100 %) weiter umgesetzt.

Zu einer Lösung von 50.05 g (176 mmol) 2-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan in 300 ml Diethylether wurden bei 0 °C 13.6 g Trifluoressigsäureanhydrid und anschließend 5 Tropfen Chinolin getropft. Nach 10 Minuten Rühren bei 0 °C wurden weitere 27.2 g Trifluoressigsäureanhydrid zugegetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C (Außentemperatur) gerührt, wobei die Innentemperatur des Gemisches auf 8-10 °C anstieg. Nach 25 Kühlen auf 0 °C wurden 50.01 g (388 mmol) Chinolin zugegeben, wobei das Trifluoressigsäuresalz des Chinolins auszukristallisieren begann. Nach 2 Stunden Rühren bei 0 °C wurde filtriert und das Filtrat zur Abtrennung des Salzes unter

Vakuum in einen mit Aceton/Trockeneis gekühlten Vorlagekolben destilliert. Das Destillat wurde dann über eine Vigreuxkolonne destilliert. Man erhielt 36.2 g (77 %) der Titelverbindung. (Übergangstemperatur 126-130 °C).

^1H NMR (CDCl_3): 1.82 ppm (s; $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

5 ^{19}F NMR (CDCl_3): -10.86 ppm (br. s, CF_3), -7.53 ppm (br. s, CF_3)

1b) N-Formyl-L-leucin-tert-butylester

Die Herstellung erfolgte analog W. Ducek et al., Synthesis 1996, 37-38. Zu einer Lösung von 8.94 g (40 mmol) L-Leucin-tert-butylester-hydrochlorid und 3.4 g (40 mmol) Cyanmethyl-formiat in 60 ml Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von 10 4.04 g (40 mmol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan gegeben. Die Reaktionslösung wurde sich auf Raumtemperatur erwärmen lassen, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die 15 Phasen wurden getrennt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand im Vakuum destilliert. Ausbeute: 7.5 g (87 %). Siedepunkt: 118 °C/0.02 Torr.

^1H NMR (CDCl_3): 0.84 (d, 3H, CH_3), 0.87 (d, 3H, CH_3), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (m, 3H, CH, CH_2), 4.51 (m, 1H, N-CH), 6.75 (br. s, 1H, NH), 8.10 ppm (s, 1H, CH(O))

20 1c) (S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-essigsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 2.5 g (11.6 mmol) N-Formyl-L-leucin-tert-butylester und 2.5 g (24.7 mmol) Triethylamin in 100 ml trockenem Dichlormethan wurden bei -30 °C 2.4 25 g (12.1 mmol) Diphosgen gegeben. Man ließ die Reaktionslösung sich innerhalb 1 Stunde auf -10 °C erwärmen und bei dieser Temperaturiterrühren, bis die Reaktion beendet war. Die Reaktionslösung wurde anschließend bei Raumtemperatur zweimal mit 7 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über Magnesiumsulfat 30 getrocknet. Nach Filtration wurden das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 70 ml Benzol aufgenommen. Zu dieser Lösung wurden 3 g (11.3 mmol) 2-tert-Butoxy-4,4-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazabuta-1,3-dien in 10 ml Benzol bei

Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 60 °C erhitzt und anschließend Benzol im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat = 10/1) wurden 3.7 g (80 %) der Titelverbindung erhalten. Schmelzpunkt: 105-106 °C. $[\alpha]^{20} = -24^\circ$ (c = 1,

5 CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3): 0.88 (d, 3H, CH_3), 0.92 (d, 3H, CH_3), 1.32 (m, 1H, CH), 1.41 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.83 (m, 1H, CH_2), 2.16 (m, 1H, CH_2), 4.64 (dd, 1H, N-CH), 7.93 ppm (br. s, 1H, NH)

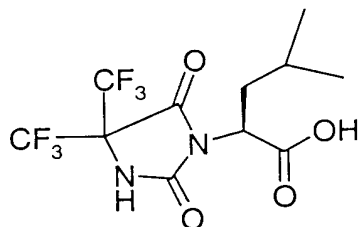
^{19}F NMR (CDCl_3): 4.8 ppm (m)

10 ^{13}C NMR (CDCl_3): 20.95, 23.41, 25.20, 27.99, 36.68, 53.35, 66.39 (sept, C- CF_3 , $J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz), 83.97, 120.49 q (CF_3 , $J_{\text{C-F}} = 286.5$ Hz), 156.18, 160.54, 167.52 ppm

Beispiel 2

(S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-

15 essigsäure



20 Zu einer Mischung von 30 ml Trifluoressigsäure und 50 ml Dichlormethan wurde bei 10 °C eine Lösung von 7 g (17.2 mmol) der Verbindung des Beispiels 1c) in 20 ml Dichlormethan gegeben und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen von Trifluoressigsäure und Dichlormethan im Vakuum wurden 6.0 g (99 %) der Titelverbindung erhalten. Schmelzpunkt: 154-156 °C. $[\alpha]^{22} = -23^\circ$ (c = 2, Methanol).

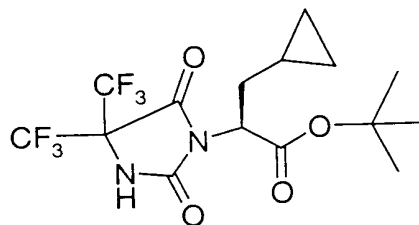
25 ^1H NMR (CD_3OD): 0.92 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (m, 1H, CH), 1.84 (m, 1H, CH_2), 2.23 (m, 1H, CH_2), 4.71 ppm (m, 1H, N-CH)

^{19}F NMR (CDCl_3): 3.9 ppm (m)

Beispiel 3

(S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethyl-essigsäure-tert-butylester

5

3a) (S)- β -Cyclopropylalanin-tert-butylester

- Bei Raumtemperatur wurden zu einer Mischung aus 50 ml Dioxan und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure (hergestellt durch vorsichtiges Zutropfen der Säure zu Dioxan bei 5 °C) 3.5 g (27.1 mmol) (S)- β -Cyclopropylalanin gegeben. Die Lösung wurde in ein Bombenrohr überführt, in das bei -78 °C 40 ml Isobutylen einkondensiert wurden. Das abgeschmolzene Bombenrohr wurde anschließend bei Raumtemperatur 24 Stunden auf einer Schüttelmaschine geschüttelt. Nach Öffnung des Bombenrohres (unter Kühlung) wurde die Reaktionsmischung vorsichtig in eine gerührte, auf 0 °C gekühlte Mischung aus 30 ml Triethylamin und 50 ml Wasser eingetragen. Nach Entfernen von überschüssigem Isobutylen wurde das Produkt mit Ether (2x50 ml) extrahiert. Nach Trocknen der Etherphasen über Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt (leicht gelbes Öl) ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt. Ausbeute 4.2 g (84 %).

^1H NMR (CDCl_3): 0.10 (m, 2H, CH_2), 0.49 (m, 2H, CH_2), 0.81 (m, 1H, CH), 1.25 (br. m, 2H, NH_2), 1.50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.61 (m, 2H, CH_2), 3.41 ppm (dd, 1H, N-CH)

25 3b) (S)-N-Formyl- β -Cyclopropylalanin-tert-butylester

Eine Mischung aus 10 g (54 mmol) (S)- β -Cyclopropylalanin-tert-butylester und 4.7 g (55.2 mmol) Cyanmethyl-formiat in 100 ml Dichlormethan wurde über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand im Vakuum destilliert. Ausbeute: 8.8 g (76 %). Siedepunkt 120 °C/0.3 Torr.

¹H NMR (CDCl₃): 0.09 (m, 2H, CH₂), 0.48 (m, 2H, CH₂), 0.65 (m, 1H, CH), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.69 (m, 2H, CH₂), 4.63 (m, 1H, N-CH), 6.31 (1H, NH), 8.20 ppm (s, 1H, CH(O))

3c) (S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethyl-essigsäure-tert-butylester

10 Zu einer Lösung von 2.5 g (11.7 mmol) (S)-N-Formyl-β-cyclopropylalanin-tert-butylester und 2.5 g (24.7 mmol) Triethylamin in 100 ml trockenem Dichlormethan wurden bei -30 °C 2.4 g (12.1 mmol) Diphosgen gegeben. Man ließ die Reaktionslösung sich innerhalb 1 Stunde bis auf -15 °C erwärmen und bei dieser Temperatur weiterrühren, bis die Reaktion beendet war. Die Reaktionslösung wurde
15 anschließend bei Raumtemperatur zweimal mit 7 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 70 ml Benzol aufgenommen. Zu dieser Lösung wurden 3.05 g (11.5 mmol) 2-tert-Butoxy-4,4-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazabuta-1,3-dien in 10 ml Benzol bei
20 Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 60 °C erhitzt und anschließend Benzol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat = 8/1). Ausbeute: 3.7 g (78 %). Schmelzpunkt: 76-77 °C. $[\alpha]^{20} = -28^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

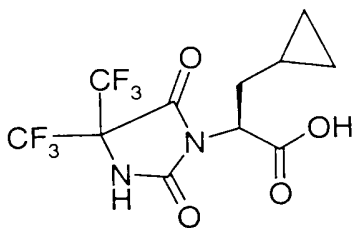
¹H NMR (CDCl₃): 0.08 (m, 2H, CH₂), 0.42 (m, 2H, CH₂), 0.50 (m, 1H, CH), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.02 (m, 2H, CH₂), 4.67 (dd, 1H, N-CH), 7.73 ppm (s, 1H, NH)

¹⁹F NMR (CDCl₃): 4.89 ppm (m)

¹³C NMR (CDCl₃): 3.46, 5.21, 7.76, 27.99, 32.96, 55.41, 66.48 (sept, C-CF₃, J_{C-F} = 32.0 Hz), 83.94, 120.49 (q, CF₃, J_{C-F} = 286.5 Hz), 156.19, 160.55, 166.96 ppm

30 Beispiel 4

(S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethyl-essigsäure



Zu einer Mischung von 30 ml Trifluoressigsäure und 50 ml Dichlormethan wurde bei 10 °C eine Lösung von 7 g (17.3 mmol) der Verbindung des Beispiels 3c) in 20 ml Dichlormethan gegeben und das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen von Trifluoressigsäure und Dichlormethan im Vakuum wurden 5.9 g (98 %) der Titelverbindung erhalten.

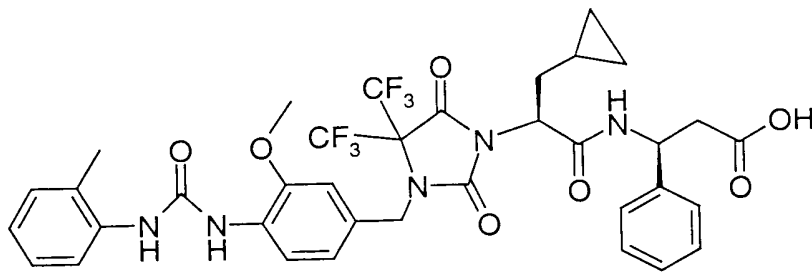
Schmelzpunkt: 123-125 °C, $[\alpha]^{22} = -26^\circ$ (c = 2, Methanol).

^1H NMR (d_6 -Aceton): 0.40 (m, 2H, CH_2), 0.75 (m, 2H, CH_2), 0.92 (m, 1H, CH), 2.44 (m, 2H, CH_2), 5.15 (dd, 1H, N-CH), 9.85 ppm (s, 1H, CO_2H)

^{19}F NMR (d_6 -Aceton): 5.17 ppm (m)

Beispiel 5 (Umsetzung zum pharmazeutischen Wirkstoff)

(S)-3-((S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-3-(4-(3-(2-methylphenyl)-ureido)-3-methoxybenzyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethyl-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure



20

5a) 4-(3-(2-Methylphenyl)-ureido)-3-methoxybenzylalkohol

15 g (81.8 mmol) 3-Methoxy-4-nitro-benzylalkohol wurden in 500 ml Methyl-tert-butylether über 1.3 g Palladium/Kohle (10 %ig; 50 % Wasser) unter Eiskühlung hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert und zum Filtrat unter Rühren 10.14 ml (81.8 mmol) 2-

- 5 Methylphenylisocyanat innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Methyl-tert-butylether gewaschen. Ausbeute: 20.5 g (88 %).

5b) 4-(3-(2-Methylphenyl)-ureido)-3-methoxybenzylchlorid

- 10 Zu einer Suspension von 15 g (52.4 mmol) der Verbindung des Beispiels 5a) in 300 ml Dichlormethan wurden unter Eiskühlung 7.65 ml (104.8 mmol) Thionylchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, über Nacht stehen gelassen und auf 1000 ml Heptan gegossen. Das Heptan wurde vom abgeschiedenen Öl abdekantiert, der Rückstand erneut mit
- 15 Heptan aufgeschlämmt und das Heptan abdekantiert. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Der Rückstand wurde dann in Dichlormethan gelöst und in 800 ml eiskalten Diisopropylether gegossen. Es wurde 2 Stunden unter Eiskühlung nachgerührt, das Produkt abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute: 12 g (75 %).

20

5c) (S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-3-(4-(3-(2-methylphenyl)-ureido)-3-methoxybenzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethyl-essigsäure

- Zu einer Lösung von 1.39 g (4 mmol) der Verbindung des Beispiels 4) in 40 ml absolutem THF wurden unter Argon bei -40 °C 3.2 ml einer n-Butyllithiumlösung (2.5
- 25 M in Hexan) gegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch unter Rühren sich auf 0 °C erwärmen, gab eine Lösung von 2.43 g (8 mmol) 4-(3-(2-Methylphenyl)-ureido)-3-methoxybenzylchlorid in 20 ml absolutem THF zu und ließ das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Es wurden 20 ml 1N Salzsäure zugegeben und THF im Vakuum entfernt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methyl-tert-
- 30 butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch

präparative HPLC gereinigt. Nach Einengen der Produktfraktionen und Gefriertrocknung wurden 1.41 g (57 %) der Titelverbindung erhalten.

- 5d) (S)-3-(((S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-3-(4-(3-(2-methylphenyl)-ureido)-3-methoxybenzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethyl-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 1.41 g (2.28 mmol) der Verbindung des Beispiels 5c) und 442 mg (2.28 mmol) (S)-3-Amino-3-phenylpropionsäure-ethylester in 20 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) wurden bei 0 °C 748 mg (2.28 mmol) TOTU

- 10 (O-((Cyan(ethoxycarbonyl)methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) und 368 µl N,N-Diisopropyl-ethylamin gegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das DMF im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die Ethylacetatlösung nacheinander mit einer wäßrigen KHSO₄/K₂SO₄-Lösung, einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und Wasser
15 gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Heptan/Ethylacetat (3/2) über Kieselgel chromatographiert. Durch Einengen der Produktfraktionen wurden 1.48 g (82 %) der Titelverbindung erhalten.

- 20 5e) (S)-3-(((S)-2-(4,4-Bis(trifluormethyl)-3-(4-(3-(2-methylphenyl)-ureido)-3-methoxybenzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethyl-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

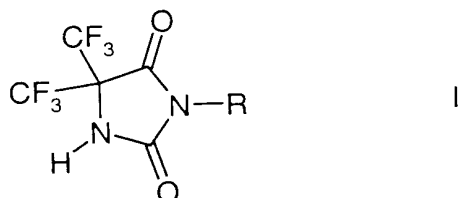
Eine Lösung von 1.46 g (1.84 mmol) der Verbindung des Beispiels 5d) in 40 ml N-Methyl-2-pyrrolidon und 20 ml 6N Salzsäure wurde 6 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach

- 25 Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 300 ml Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Rohprodukt wurde zweimal über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser = 95/5/0.5/0.5) chromatographiert. Nach Einengen der Produktfraktionen wurde der Rückstand in
30 Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Gefriertrocknen wurden 1.19 g (85 %) der Titelverbindung erhalten.

ES(+)-MS: 764.2 (M+H)⁺

Patentansprüche

1. Hydantoine der Formel I,



5

in denen R für den Rest einer Aminocarbonsäure oder eines Aminocarbonsäurederivats steht, der formal durch Entfernen einer NH₂-Gruppe aus einer Aminocarbonsäure oder einem Aminocarbonsäurederivat erhalten wird, und ihre Salze.

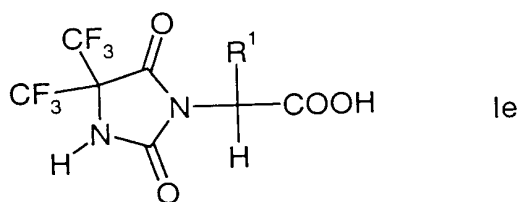
10

2. Hydantoine der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R für den Rest einer α -Aminocarbonsäure, eines α -Aminocarbonsäurederivats, einer β -Aminocarbonsäure, eines β -Aminocarbonsäurederivats, einer γ -Aminocarbonsäure, eines γ -Aminocarbonsäurederivats, einer aromatischen Aminocarbonsäure oder eines Derivats einer aromatischen Aminocarbonsäure steht, und ihre Salze.

15

3. Hydantoine der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Verbindungen der Formel Ie

20

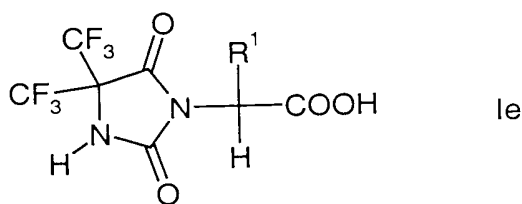


oder Verbindungen, in denen die Carbonsäuregruppe in der Formel Ie und/oder weitere Carbonsäuregruppen in Carbonsäurederivate überführt sind, handelt, wobei R¹ für Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder substituierten Rest aus der Reihe

25

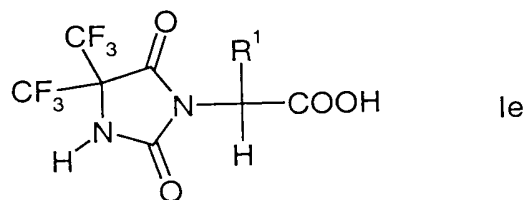
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-
(C₁-C₄)-alkyl-, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, Heteroaryl und Heteroaryl-
(C₁-C₄)-alkyl- steht, und ihre Salze.

- 5 4. Hydantoine der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Verbindungen der Formel Ie



- 10 oder Verbindungen, in denen die Carbonsäuregruppe in der Formel Ie in ein
Carbonsäurederivat überführt ist, handelt, wobei R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-
Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl- steht, und ihre Salze.

5. Hydantoine der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
15 dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Verbindungen der Formel Ie



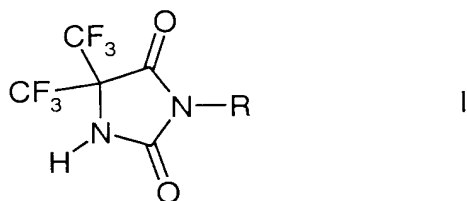
- oder Verbindungen, in denen die Carbonsäuregruppe in der Formel Ie in ein
20 Carbonsäurederivat überführt ist, handelt, wobei R¹ für Isobutyl oder
Cyclopropylmethyl- steht, und ihre Salze.

6. Hydantoine der Formel I gemäß den Ansprüchen 4 und/oder 5, dadurch
gekennzeichnet, daß das den Rest R¹ tragende Kohlenstoffatom S-Konfiguration
25 aufweist.

Zusammenfassung

Bis(trifluormethyl)hydantoine als Zwischenprodukte für pharmazeutische Wirkstoffe

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Hydantoine der Formel I,



- 10 in der R für den Rest einer Aminocarbonsäure oder eines Aminocarbonsäurederivats steht, der formal durch Entfernen einer NH_2 -Gruppe aus einer Aminocarbonsäure oder einem Aminocarbonsäurederivat erhalten wird, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte, insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen.